

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable

Lyxumia 20 microgrammes solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable

Chaque dose (0,2 ml) contient 10 microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) de lixisénatide (50  $\mu\text{g}$  par ml).

Lyxumia 20 microgrammes solution injectable

Chaque dose (0,2 ml) contient 20 microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) de lixisénatide (100  $\mu\text{g}$  par ml).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque dose contient 540 microgrammes de métacrésol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable (injection)

Solution limpide, incolore.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Lyxumia est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Dose initiale : le traitement est initié à la dose de 10  $\mu\text{g}$  de lixisénatide, une fois par jour, pendant 14 jours.

Dose d'entretien : une dose d'entretien fixe de 20  $\mu\text{g}$  de lixisénatide une fois par jour à partir du 15<sup>ème</sup> jour.

Pour la dose initiale, Lyxumia 10 microgrammes solution injectable est disponible.

Pour la dose d'entretien, Lyxumia 20 microgrammes solution injectable est disponible.

Lorsque Lyxumia est ajouté à un traitement existant par la metformine, le traitement par la metformine peut être poursuivi à la même dose.

Lorsque Lyxumia est ajouté à un traitement existant par un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline basale peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

L'ajout de Lyxumia à un traitement associant une insuline basale et un sulfamide hypoglycémiant n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de Lyxumia ne nécessite pas de surveillance glycémique spécifique. Toutefois, lorsque Lyxumia est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une surveillance ou une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster les doses du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge.

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Il n'y a pas d'expérience clinique de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser le lixisénatide chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du lixisénatide chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

L'injection de Lyxumia se fait par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen, ou le bras. Lyxumia ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

L'injection est effectuée une fois par jour dans l'heure qui précède n'importe quel repas de la journée. Il est préférable que l'injection prandiale de Lyxumia soit effectuée avant le même repas chaque jour, quand le repas le plus adapté a été choisi. En cas d'oubli d'une injection, la dose omise doit être injectée dans l'heure précédant le repas suivant.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il n'y a pas d'expérience clinique du traitement par le lixisénatide chez les patients présentant un diabète de type 1 et ce produit ne doit pas être utilisé chez ces patients. Le lixisénatide ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

### Pancréatite aiguë

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Quelques patients traités par le lixisénatide ont présenté une pancréatite aiguë, cependant aucun lien de causalité n'a été établi. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë : une douleur abdominale sévère et persistante. En cas de suspicion de pancréatite, le lixisénatide doit être arrêté ; en cas de confirmation de pancréatite aiguë, le traitement par le lixisénatide ne doit pas être repris. Il convient d'être prudent en cas d'antécédent de pancréatite.

### Maladies gastro-intestinales sévères

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. Le lixisénatide n'a pas été étudié chez les patients présentant une pathologie gastro-

intestinale sévère, dont la gastroparésie sévère. Le lixisénatide n'est donc pas recommandé chez ces patients.

#### Insuffisance rénale

Il n'existe aucune expérience thérapeutique chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou terminale. L'utilisation de Lyxumia n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Hypoglycémie

Les patients traités par Lyxumia avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec une insuline basale peuvent être exposés à un risque accru d'hypoglycémie. Une réduction de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. L'ajout du lixisénatide à un traitement associant une insuline basale et un sulfamide hypoglycémiant n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.2).

#### Médicaments concomitants

Un ralentissement de la vidange gastrique avec le lixisénatide peut réduire la vitesse d'absorption des médicaments administrés par voie orale. Le lixisénatide doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par des médicaments nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide, une surveillance clinique attentive ou présentant un index thérapeutique étroit. Des recommandations spécifiques concernant l'administration de ces médicaments sont fournies dans la rubrique 4.5.

#### Populations non étudiées

Le lixisénatide n'a pas été étudié en association avec les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

#### Déshydratation

Les patients traités par le lixisénatide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

#### Excipients

Ce médicament contient du métacrésol, qui peut provoquer des réactions allergiques. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose administrée, c'est à dire « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le lixisénatide est un peptide et n'est pas métabolisé par le cytochrome P450. Dans les études *in vitro*, le lixisénatide n'a pas modifié l'activité des isozymes du cytochrome P450 ni des transporteurs humains testés.

Le ralentissement de la vidange gastrique observé avec le lixisénatide est susceptible de réduire la vitesse de l'absorption des médicaments administrés par voie orale. Les patients recevant des médicaments dont l'index thérapeutique est étroit ou nécessitant une surveillance clinique attentive doivent être étroitement suivis, en particulier lors de l'initiation du traitement par le lixisénatide. Ces médicaments doivent être administrés selon un schéma standardisé en fonction de la prise du lixisénatide. Si ces médicaments doivent être administrés avec des aliments, il est recommandé de les prendre, lorsque cela est possible, avec un repas au cours duquel le lixisénatide n'est pas administré. Des médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend principalement des seuils de concentration, tels que les antibiotiques, doivent être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'injection de lixisénatide ; les patients devront en être informés.

Les formulations gastro-résistantes contenant des substances sensibles à la dégradation dans l'estomac doivent être administrées 1 heure avant ou 4 heures après l'injection de lixisénatide.

#### Paracétamol

Le paracétamol a été utilisé comme modèle médicamenteux afin d'évaluer l'effet du lixisénatide sur la vidange gastrique.

Après administration d'une dose unique de 1 000 mg de paracétamol, l'Aire Sous la Courbe (ASC) et le  $t_{1/2}$  du paracétamol sont restés identiques quel que soit le moment de son administration (avant ou après l'injection de lixiséatide). Lorsque le paracétamol a été administré 1 heure ou 4 heures après 10 µg de lixiséatide, la  $C_{max}$  du paracétamol a été réduite de 29 % et de 31 % respectivement et le  $t_{max}$  médian a été retardé de 2,0 et 1,75 heures respectivement. Un allongement supplémentaire du  $t_{max}$  et une réduction de la  $C_{max}$  du paracétamol sont attendus avec la dose d'entretien de 20 µg. Aucun effet n'a été observé sur la  $C_{max}$  et le  $t_{max}$  du paracétamol administré 1 heure avant le lixiséatide.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de paracétamol n'est nécessaire, mais l'allongement du  $t_{max}$  observé lorsque le paracétamol est administré 1 à 4 heures après le lixiséatide doit être pris en compte lorsqu'un effet rapide du paracétamol est recherché.

#### Contraceptifs oraux

L'administration d'une dose unique d'un contraceptif oral (0,03 mg d'éthinylestradiol/0,15 mg de lévonorgestrel) 1 heure avant ou 11 heures après 10 µg de lixiséatide n'a pas modifié la  $C_{max}$ , l'ASC, le  $t_{1/2}$  ni le  $t_{max}$  de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

L'administration du contraceptif oral 1 heure ou 4 heures après le lixiséatide n'a pas modifié l'ASC ni le  $t_{1/2}$  de l'éthinylestradiol ni du lévonorgestrel, mais a induit une diminution de la  $C_{max}$  de l'éthinylestradiol de 52 % et 39 % respectivement et de la  $C_{max}$  du lévonorgestrel de 46 % et 20 % respectivement ainsi qu'un retard du  $t_{max}$  médian de 1 à 3 heures.

La pertinence clinique de la diminution de la  $C_{max}$  est limitée et aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

#### Atorvastatine

Le lixiséatide n'a pas affecté l'exposition à l'atorvastatine après administration concomitante de 20 µg de lixiséatide et de 40 mg d'atorvastatine le matin pendant 6 jours, tandis que la  $C_{max}$  a été réduite de 31 % et le  $t_{max}$  a été retardé de 3,25 heures.

Cet allongement du  $t_{max}$  n'a pas été observé lorsque l'atorvastatine a été administrée le soir et le lixiséatide le matin. Toutefois, dans ce cas, l'ASC et la  $C_{max}$  de l'atorvastatine ont augmenté de 27 % et 66 % respectivement.

Ces modifications ne sont pas cliniquement pertinentes et aucun ajustement de la dose d'atorvastatine n'est donc nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixiséatide.

#### Warfarine et autres dérivés de la coumarine

Après administration concomitante de 25 mg de warfarine et administration répétée de 20 µg de lixiséatide, aucun effet n'a été observé sur l'ASC ni sur l'INR (« International Normalized Ratio »), tandis que la  $C_{max}$  a été réduite de 19 % et le  $t_{max}$  a été retardé de 7 heures.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de warfarine n'est nécessaire en cas d'administration conjointe avec le lixiséatide ; cependant, une surveillance fréquente de l'INR est recommandée pour les patients sous warfarine et/ou dérivés de la coumarine lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le lixiséatide.

#### Digoxine

Après administration concomitante de 20 µg de lixiséatide et de 0,25 mg de digoxine à l'état d'équilibre, l'ASC de la digoxine n'a pas été modifiée. Le  $t_{max}$  de la digoxine a été retardé de 1,5 heure et sa  $C_{max}$  a été réduite de 26 %.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de digoxine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixiséatide.

#### Ramipril

Après administration concomitante de 20 µg de lixiséatide et de 5 mg de ramipril pendant 6 jours, l'ASC du ramipril a augmenté de 21 % tandis que sa  $C_{max}$  a diminué de 63 %. L'ASC et la  $C_{max}$  du métabolite actif (ramiprilate) n'ont pas été modifiées. Le  $t_{max}$  du ramipril et du ramiprilate a été retardé d'environ 2,5 heures.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de ramipril n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixiséatide.

## 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer

Lyxumia n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de Lyxumia chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'espèce humaine n'est pas connu. Lyxumia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, période durant laquelle il est recommandé d'utiliser de l'insuline. En cas de désir ou de survenue d'une grossesse, le traitement par Lyxumia doit être arrêté.

### Allaitement

Aucune donnée n'existe sur l'excrétion de Lyxumia dans le lait humain. Lyxumia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fécondité

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fécondité.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le lixisénatide n'a que peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsque Lyxumia est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline basale, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de tolérance

Plus de 2 600 patients ont reçu Lyxumia seul ou en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou à une insuline basale (avec ou sans metformine ou avec ou sans sulfamide hypoglycémiant) dans le cadre de 8 grandes études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les études cliniques ont été les nausées, les vomissements et les diarrhées. Ces réactions ont été pour la plupart légères et transitoires. De plus, des hypoglycémies (lorsque Lyxumia a été utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale) et des céphalées sont survenues.

Des réactions allergiques ont été rapportées chez 0,4 % des patients utilisant Lyxumia.

### Tableau reprenant la liste des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés pendant toute la durée du traitement au cours des études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif. Ce tableau présente les effets indésirables survenus avec une fréquence > 5 % dans le cas où cette fréquence a été plus élevée chez les patients traités par Lyxumia que chez les patients traités par les comparateurs. Il indique également les effets indésirables survenus à une fréquence  $\geq 1$  % dans le groupe Lyxumia si cette fréquence a été plus de deux fois supérieure à celle observée chez les sujets traités par les comparateurs.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$  ; peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$  ; rare :  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$  ; très rare :  $< 1/10\ 000$ .

Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif pendant toute la durée du traitement (incluant la durée suivant la période de traitement principale de 24 semaines pour les études avec 76 semaines de traitement ou plus).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de survenue		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
<b>Infections et infestations</b>		Grippe Infection des voies respiratoires supérieures Cystite Infection virale	
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réaction anaphylactique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypoglycémie (en association à un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale)	Hypoglycémie (en association à la metformine seule)	
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Sensation vertigineuse Somnolence	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées Vomissements Diarrhée	Dyspepsie	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			Urticaire
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Dorsalgie	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Prurit au site d'injection	

#### Description de certains effets indésirables

##### *Hypoglycémie*

Dans le cas d'une utilisation en monothérapie, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 1,7 % des patients traités par le lixisénatide et chez 1,6 % des patients traités par placebo. Dans le cas d'une utilisation en association à la metformine seule, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 7,0 % des patients utilisant le lixisénatide et chez 4,8 % des patients utilisant le placebo sur toute la durée du traitement.

Chez les patients prenant Lyxumia en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, une hypoglycémie symptomatique est survenue chez 22,0 % des patients traités par le lixisénatide et chez 18,4 % des patients recevant le placebo pendant toute la période de traitement (différence absolue de 3,6 %). Lorsque Lyxumia a été utilisé en association à une insuline basale avec ou sans metformine, une hypoglycémie symptomatique est survenue chez 42,1 % des patients traités par le lixisénatide et chez 38,9 % des patients recevant le placebo pendant toute la période de traitement (différence absolue de 3,2 %).

Pendant toute la durée du traitement, lorsque Lyxumia a été administré avec un sulfamide hypoglycémiant seul, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 22,7 % des patients traités par le lixisénatide et chez 15,2 % des patients traités par placebo (différence absolue de 7,5 %). Dans le cas d'une administration avec un sulfamide hypoglycémiant et une insuline basale, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 47,2 % des patients traités par le lixisénatide et chez 21,6 % des patients traités par placebo (différence absolue de 25,6 %).

Globalement, l'incidence des hypoglycémies symptomatiques sévères a été faible (0,4 % chez les patients utilisant le lixisénatide et 0,2 % chez les patients sous placebo) pendant toute la durée du traitement dans les études de phase III contrôlées par placebo.

#### *Affections gastro-intestinales*

Les nausées et les vomissements ont été les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pendant la période de traitement principale de 24 semaines. L'incidence des nausées a été plus élevée dans le groupe du lixisénatide (26,1 %) que dans le groupe placebo (6,2 %) et l'incidence des vomissements a été plus élevée dans le groupe du lixisénatide (10,5 %) que dans le groupe placebo (1,8 %). Les nausées et les vomissements ont été pour la plupart légers et transitoires ; ils sont survenus pendant les 3 premières semaines suivant l'instauration du traitement. Ils ont ensuite progressivement diminué durant les semaines qui ont suivi.

#### *Réactions au site d'injection*

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 3,9 % des patients recevant Lyxumia contre 1,4 % des patients sous placebo pendant la période de traitement principale de 24 semaines. La majorité des réactions ont été d'intensité légère et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement.

#### *Immunogénicité*

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par Lyxumia peuvent développer des anticorps anti-lixisénatide. À la fin de la période de traitement principale de 24 semaines dans les études contrôlées par placebo, 69,8 % des patients traités par lixisénatide ont été positifs pour ces anticorps. Le pourcentage de patients positifs pour les anticorps a été similaire à la fin de la période de traitement totale de 76 semaines. À la fin de la période de traitement principale de 24 semaines, 32,2 % des patients positifs pour les anticorps ont présenté une concentration d'anticorps supérieure à la limite inférieure de quantification et, à la fin de la période de traitement totale de 76 semaines, 44,7 % des patients ont présenté une concentration d'anticorps supérieure à la limite inférieure de quantification. Après l'arrêt du traitement, quelques patients positifs pour les anticorps ont fait l'objet d'un suivi ; parmi ces patients, 90% sont restés positifs à 3 mois et 30% à partir de 6 mois..

La variation de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à l'inclusion est restée similaire, indépendamment du statut pour les anticorps (positif ou négatif).

Parmi les patients traités par le lixisénatide avec un résultat d'HbA<sub>1c</sub> disponible, 79,3 % n'ont pas développé d'anticorps ou ont développé une concentration d'anticorps inférieure à la limite inférieure de quantification, tandis que les 20,7 % restants ont développé une concentration d'anticorps quantifiable. Dans le sous-groupe des patients (5,2 %) ayant les concentrations d'anticorps les plus élevées, l'amélioration moyenne de l'HbA<sub>1c</sub> à la semaine 24 et à la semaine 76 a été comprise dans l'intervalle cliniquement pertinent ; on a toutefois observé une variabilité de la réponse glycémique et 1,9 % n'ont pas montré de diminution de l'HbA<sub>1c</sub>.

Le statut pour les anticorps (positif ou négatif) n'est pas prédictif de la diminution de l'HbA<sub>1c</sub> chez un patient donné.

Il n'y a pas eu de différence de profil de tolérance global parmi les patients selon leur positivité pour les anticorps, à l'exception d'une augmentation de l'incidence de réactions au site d'injection (4,7 % chez les patients positifs pour les anticorps par rapport à 2,5 % chez les patients négatifs pour les anticorps pendant toute la période de traitement). La majorité des réactions au site d'injection ont été légères quel que soit le statut pour les anticorps.

Aucune réaction croisée n'a été observée avec le glucagon natif ni le GLP-1 endogène.

#### *Réactions allergiques*

Des réactions allergiques potentiellement associées au lixisénatide (par ex. réaction anaphylactique, angioedème et urticaire) ont été rapportées chez 0,4 % des patients traités par le lixisénatide, tandis que des réactions allergiques potentiellement associées sont survenues chez moins de 0,1 % des patients sous placebo pendant la période de traitement principale de 24 semaines. Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez 0,2 % des patients traités par le lixisénatide contre aucune dans le groupe placebo. La plupart de ces réactions allergiques ont été d'intensité légère. Un cas de réaction anaphylactoïde a été notifié au cours des études cliniques sur le lixisénatide.

#### *Fréquence cardiaque*

Au cours d'une étude menée chez des volontaires sains, une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque a été observée après l'administration de 20 µg de lixisénatide. Des arythmies cardiaques, en particulier tachycardie (0,8 % contre < 0,1 %) et palpitations (1,5 % contre 0,8 %) ont été rapportées chez les patients traités par le lixisénatide par rapport aux patients recevant le placebo.

#### *Sorties d'étude*

Pendant la période de traitement principale de 24 semaines, l'incidence des arrêts du traitement pour événements indésirables a été de 7,4 % pour Lyxumia contre 3,2 % pour le placebo. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe du lixisénatide ont été les nausées (3,1 %) et les vomissements (1,2 %).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Pendant les études cliniques, des doses de lixisénatide atteignant 30 µg deux fois par jour ont été administrées à des patients présentant un diabète de type 2 dans le cadre d'une étude de 13 semaines. Une augmentation de l'incidence des troubles gastro-intestinaux a été observée.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié en fonction des signes cliniques et des symptômes du patient et la dose de lixisénatide prescrite doit être rétablie.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Code ATC : A10BJ03

#### Mécanisme d'action

Le lixisénatide est un agoniste sélectif du récepteur du GLP-1. Le récepteur du GLP-1 est la cible du GLP-1 natif, une hormone incrétine endogène qui potentialise de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas.

L'action du lixisénatide résulte d'une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1, entraînant une augmentation de la formation d'adénosine monophosphate cyclique (cAMP) intracellulaire. Le lixisénatide stimule la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie augmente mais pas lorsque la glycémie est normale, ce qui limite le risque d'hypoglycémie. En parallèle, la sécrétion de glucagon est inhibée. En cas d'hypoglycémie, le mécanisme de secours que constitue la sécrétion de glucagon est donc préservé.

Le lixisénatide ralentit la vidange gastrique, diminuant ainsi la vitesse à laquelle le glucose provenant des repas apparaît dans la circulation.

#### Effets pharmacodynamiques

Le lixisénatide administré une fois par jour améliore le contrôle glycémique des patients présentant un diabète de type 2 en diminuant de manière immédiate et durable les glycémies à jeun et post-prandiale.

Cet effet sur la glycémie post-prandiale a été confirmé dans une étude de 4 semaines comparant le lixisénatide au liraglutide 1,8 mg une fois par jour, en association à la metformine. La diminution de l'ASC<sub>0:30-4:30h</sub> de la glycémie par rapport à l'inclusion après un repas test a été la suivante :

-12,61 mmol/L.h (-227,25 mg/dL.h) dans le groupe lixisénatide et -4,04 mmol/L.h (-72,83 mg/dL.h) dans le groupe liraglutide.

Cela a également été confirmé dans une étude de 8 semaines versus le liraglutide, administré avant le petit-déjeuner, en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine.

#### Efficacité clinique et tolérance

L'efficacité et la tolérance clinique de Lyxumia ont été évaluées dans neuf études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo incluant 4508 patients diabétiques de type 2 (2869 patients ont été randomisés dans le groupe lixisénatide, 47,5% d'hommes et 52,5% de femmes, dont 517 étaient âgés de 65 ans ou plus).

L'efficacité de Lyxumia a également été évaluée dans deux études cliniques réalisées en ouvert, randomisées, contrôlées versus comparateurs actifs (exénatide ou insuline glulisine) et dans une autre étude avec administration du lixisénatide au moment d'un repas (au total 1067 patients ont été randomisés dans le groupe lixisénatide).

L'efficacité et la tolérance de Lyxumia ont été évaluées chez des patients âgés de plus de 70 ans dans une étude spécifique contrôlée versus placebo (parmi les 176 patients randomisés dans le groupe lixisénatide, 62 patients étaient âgés de 75 ans ou plus).

De plus, les effets cardiovasculaires de Lyxumia ont été évalués dans une étude (ELIXA) réalisée en double aveugle, versus placebo incluant 6068 patients diabétiques de type 2 ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu (parmi les 3034 patients randomisés dans le groupe lixisénatide, 198 patients étaient âgés de 75 ans ou plus et 655 patients présentaient une insuffisance rénale modérée).

Dans les études de phase III terminées, il a été observé que 90 % des patients environ ont poursuivi le traitement à la dose d'entretien de 20 µg de Lyxumia une fois par jour à la fin de la période principale de traitement de 24 semaines.

- Contrôle glycémique

#### *Traitement en association à des antidiabétiques oraux*

Lyxumia, en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone ou à une association de ces agents, a entraîné des diminutions statistiquement significatives de l'HbA<sub>1c</sub>, de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale 2 heures après un repas test comparativement au placebo, à la fin de la période de traitement principale de 24 semaines (tableaux 2 et 3). La diminution de l'HbA<sub>1c</sub> a été significative avec Lyxumia une fois par jour, administré soit le matin soit le soir. Cet effet sur l'HbA<sub>1c</sub> a été maintenu dans les études à long terme pour une durée atteignant 76 semaines.

Traitement en association à la metformine seule

Tableau 2 : Études contrôlées par placebo de l'association à la metformine (résultats à 24 semaines)

	Metformine en traitement de fond				
	Lixisépatide 20 µg (N = 160)	Placebo (N= 159)	Lixisépatide 20 µg		Placebo (N= 170)
			Matin (N= 255)	Soir (N= 255)	
<b>HbA<sub>1c</sub> moyenne (%)</b> À l'inclusion					
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
<b>Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Poids moyen (kg)</b> À l'inclusion					
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

Dans une étude contrôlée par comparateur actif, Lyxumia administré une fois par jour a entraîné une diminution de l'HbA<sub>1c</sub> de -0,79 % par rapport à une réduction de -0,96 % avec l'exénatide deux fois par jour à la fin de la période de traitement principale de 24 semaines (avec une différence moyenne entre les traitements de 0,17 % (IC à 95 % : 0,0033 ; 0,297) et un pourcentage similaire de patients ont atteint un niveau d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 7 % dans le groupe lixisépatide (48,5 %) et dans le groupe exénatide (49,8 %).

L'incidence des nausées a été de 24,5 % dans le groupe lixisépatide contre 35,1 % dans le groupe exénatide deux fois par jour et l'incidence des hypoglycémies symptomatiques a été de 2,5 % dans le groupe lixisépatide contre 7,9 % dans le groupe exénatide pendant la période de traitement principale de 24 semaines.

Dans une étude ouverte de 24 semaines, le lixisépatide administré avant le repas principal de la journée a été non inférieur au lixisépatide administré avant le petit-déjeuner en terme de réduction d'HbA<sub>1c</sub> (variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion: -0,65% versus -0,74%). Des baisses similaires d'HbA<sub>1c</sub> ont été observées quel que soit le repas qui était le repas principal (petit-déjeuner, déjeuner ou dîner). A la fin de l'étude, 43,6% des patients (groupe repas principal) et 42,8% (groupe petit-déjeuner) ont atteint un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 7%. Des nausées ont été rapportées chez 14,7% des patients (groupe repas principal) et 15,5% (groupe petit-déjeuner), et une hypoglycémie symptomatique chez 5,8% des patients (groupe repas principal) et 2,2% (groupe petit-déjeuner).

*Traitement en association à un sulfamide hypoglycémiant seul ou avec la metformine.*

Tableau 3 : Étude contrôlée par placebo en association à un sulfamide hypoglycémiant (résultats à 24 semaines)

	Sulfamide hypoglycémiant en traitement de fond avec ou sans metformine	
	Lixisénatide 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
<b>HbA<sub>1c</sub> moyenne (%)</b>		
À l'inclusion	8,28	8,22
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,85	-0,10
<b>Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	36,4	13,5
<b>Poids moyen (kg)</b>		
À l'inclusion	82,58	84,52
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-1,76	-0,93

Traitement en association à la pioglitazone seule ou en association avec la metformine

Au cours d'une étude clinique, l'addition du lixisénatide à la pioglitazone avec ou sans metformine, chez des patients insuffisamment contrôlés par la pioglitazone, a entraîné une diminution de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales de 0,90 %, en comparaison avec une réduction par rapport aux valeurs initiales de 0,34 % dans le groupe placebo à la fin de la période de traitement principal de 24 semaines. À la fin de la période de traitement principal 24 semaines, 52,3 % des patients traités par le lixisénatide avaient atteint une valeur d'HbA<sub>1c</sub> inférieure à 7 % par rapport à 26,4 % des patients du groupe placebo.

Au cours de la période de traitement principal de 24 semaines, des nausées ont été rapportées chez 23,5 % des patients du groupe lixisénatide par rapport à 10,6 % du groupe placebo, et une hypoglycémie symptomatique a été notifiée chez 3,4 % des patients traités par le lixisénatide par rapport à 1,2 % du groupe placebo. *Traitement en association à une insuline basale*

Lyxumia, administré avec une insuline basale seule ou avec une association d'une insuline basale et de la metformine, ou avec une association d'une insuline basale et d'un sulfamide hypoglycémiant, a entraîné des diminutions statistiquement significatives de l'HbA<sub>1c</sub> et de la glycémie post-prandiale 2 heures après un repas test comparativement au placebo.

Tableau 4 : Études contrôlées par placebo en association à une insuline basale (résultats à 24 semaines)

	Insuline basale en traitement de fond Seule ou en association à la metformine		Insuline basale en traitement de fond Seule ou en association à un sulfamide hypoglycémiant *	
	Lixisénatide 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisénatide 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
<b>HbA<sub>1c</sub> moyenne (%)</b>				
À l'inclusion	8,39	8,38	8,53	8,53
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Durée moyenne du traitement par insuline basale à l'inclusion (ans)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Évolution moyenne de la dose d'insuline basale (U)</b>				
À l'inclusion	53,62	57,65	24,87	24,11
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Poids moyen (kg)</b>				
À l'inclusion	87,39	89,11	65,99	65,60
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\* Etude effectuée dans une population asiatique

Une étude clinique a été menée chez des patients naïfs à l'insuline insuffisamment contrôlés par des antidiabétiques oraux. Cette étude a comporté une période de 12 semaines avant randomisation (run-in) comprenant l'introduction et l'augmentation progressive de l'insuline glargine et d'une période de traitement de 24 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu soit du lixisénatide soit un placebo en association avec l'insuline glargine et la metformine, avec ou sans thiazolidinedione. L'insuline glargine a été titrée tout au long de cette période.

Au cours de la période de run-in de 12 semaines, l'addition et la titration de l'insuline glargine a permis d'obtenir une diminution approximative de l'HbA<sub>1c</sub> de 1 %. L'addition du lixisénatide a entraîné une diminution significativement supérieure de l'HbA<sub>1c</sub> de 0,71 % dans le groupe lixisénatide, par rapport à 0,40 % dans le groupe placebo. À la fin de la période de traitement de 24 semaines, 56,3 % des patients traités par le lixisénatide avaient atteint une HbA<sub>1c</sub> inférieure à 7 % par rapport à 38,5 % du groupe placebo.

Au cours de la période de traitement de 24 semaines, 22,4 % des patients traités par le lixisénatide ont rapporté au moins un événement hypoglycémique symptomatique contre 13,5 % dans le groupe placebo. L'incidence de l'hypoglycémie a été principalement augmentée dans le groupe lixisénatide au cours des six premières semaines de traitement, tandis qu'elle a été similaire au groupe placebo par la suite.

Des patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale en association avec 1 à 3 antidiabétiques oraux ont été inclus dans une étude randomisée en ouvert évaluant différentes stratégies d'intensification de l'insuline. Après une période de 12 semaines de titration optimale avec l'insuline glargine ± metformine, les patients insuffisamment contrôlés ont été randomisés et traités pendant 26 semaines en ajoutant soit :

- du lixisénatide en 1 injection par jour,
- ou de l'insuline glulisine en une injection par jour (pour ces deux traitements, l'injection était effectuée avant le repas principal),
- ou de l'insuline glulisine en 3 injections par jour.

La réduction de l'HbA<sub>1c</sub> était comparable entre les groupes (tableau 5).

Contrairement aux deux schémas thérapeutiques avec de l'insuline glulisine, le lixisénatide a réduit le poids corporel (tableau 5).

Le taux d'événements hypoglycémiques symptomatiques était inférieur avec le lixisénatide (36%) par rapport à l'insuline glulisine administrée une fois par jour et trois fois par jour (47% et 52%, respectivement).

Tableau 5: Etude contrôlée vs comparateur actif administré en association à une insuline basale ± metformine (résultats à la 26<sup>ème</sup> semaine) – population en intention de traiter modifiée (ITTm)

	Lixisenatide	Insuline glulisine 1/j	Insuline glulisine 3/j
<b>HbA<sub>1c</sub> moyenne (%)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Variation des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,63	-0,58	-0,84
Différence des moindres carrés (DS) de lixisénatide versus IC 95%		-0,05 (0,059) (-0,170 à 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 à 0,328)
<b>Poids corporel moyen (kg)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Variation des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,63	+1,03	+1,37
Différence des moindres carrés (DS) de lixisénatide versus IC 95%		-1,66 (0,305) (-2,257 à -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 à -1,396)*

\*p<0,0001

- Glycémie à jeun

Les diminutions de la glycémie à jeun obtenues avec Lyxumia ont été comprises entre 0,42 mmol/L et 1,19 mmol/L (7,6 mg/dL à 21,4 mg/dL) entre l'inclusion et la fin de la période de traitement principale de 24 semaines dans les études contrôlées par placebo.

- Glycémie post-prandiale

Le traitement par Lyxumia a entraîné des diminutions de la glycémie post-prandiale 2 heures après un repas test qui ont été statistiquement supérieures à celles obtenues avec le placebo, quel que soit le traitement de fond.

Les diminutions obtenues avec Lyxumia ont été comprises entre 4,51 mmol/L et 7,96 mmol/L (81,2 mg/dL à 143,3 mg/dL) entre l'inclusion et la fin de la période de traitement principale de 24 semaines dans toutes les études dans lesquelles la glycémie post-prandiale a été mesurée ; 26,2 à 46,8 % des patients ont présenté une glycémie post-prandiale à 2 heures inférieure à 7,8 mmol/L (140,4 mg/dL).

- Poids

Le traitement par Lyxumia en association à la metformine et/ou à un sulfamide hypoglycémiant a entraîné un changement de poids durable par rapport à l'inclusion dans toutes les études contrôlées, dans un intervalle de -1,76 kg à -2,96 kg à la fin de la période de traitement principale de 24 semaines. Un changement du poids de -0,38 kg à -1,80 kg par rapport à l'inclusion a aussi été constaté chez les patients traités par le lixisénatide recevant une dose stable d'insuline basale seule ou en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant.

Chez les patients ayant récemment commencé un traitement par l'insuline, le poids corporel est resté pratiquement inchangé dans le groupe lixisénatide tandis qu'il a augmenté dans le groupe placebo. Cette perte de poids a été maintenue dans les études à long terme pour une durée atteignant 76 semaines.

La perte de poids est indépendante de la survenue de nausées et de vomissements.

- Fonction bêta-cellulaire

Une amélioration de la fonction des cellules bêta a été observée dans les études cliniques réalisées avec Lyxumia, évaluée grâce au modèle d'homéostasie de la fonction bêta-cellulaire (HOMA-β). Chez des patients diabétiques de type 2 (n=20), en réponse à un bolus intraveineux de glucose, une restauration de la première phase de sécrétion d'insuline et une amélioration de la seconde phase de sécrétion d'insuline ont été démontrées après administration d'une dose unique de Lyxumia.

- Évaluation cardiovasculaire

Aucune augmentation de la fréquence cardiaque moyenne n'a été observée chez les patients diabétiques de type 2 dans toutes les études de phase III contrôlées par placebo.

Des diminutions moyennes de la pression artérielle systolique et diastolique atteignant respectivement 2,1 mmHg et 1,5 mmHg ont été observées dans les études de phase III contrôlées par placebo.

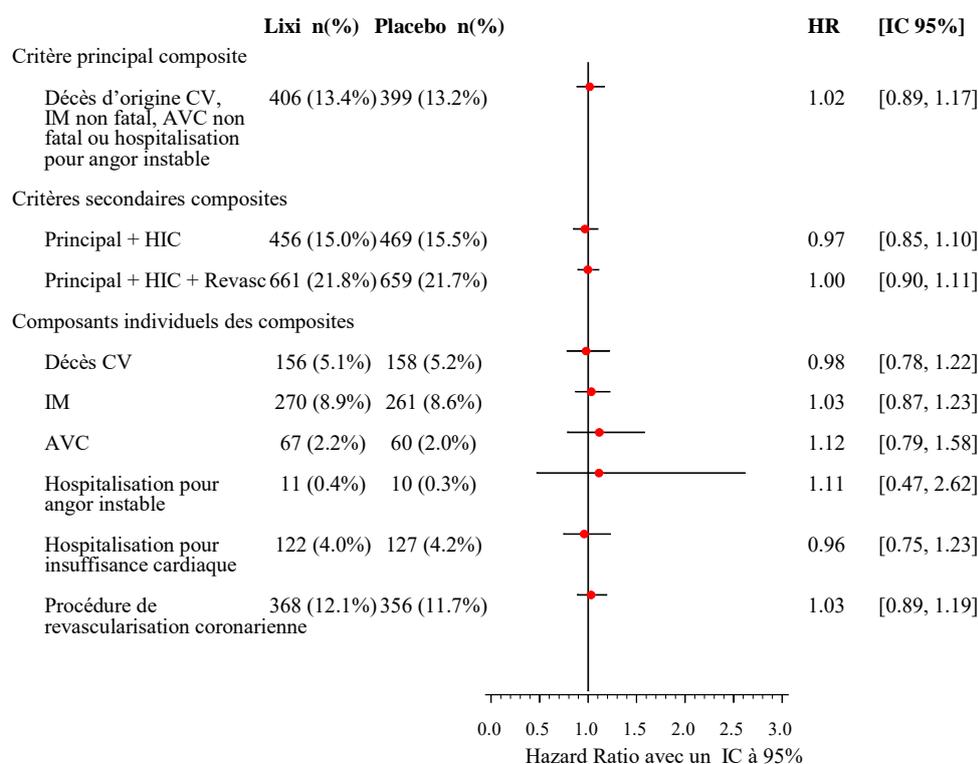
ELIXA était une étude randomisée, internationale, en double aveugle, versus placebo évaluant la sécurité cardiovasculaire (CV) d'un traitement par lixisénatide chez des patients diabétiques de type 2 ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu.

Au total, 6068 patients ont été randomisés 1 :1 avec soit un placebo, soit lixisénatide 20 µg (après avoir reçu une dose initiale de 10 µg pendant les 2 premières semaines).

Quatre-vingt-seize pourcent des patients dans les deux groupes de traitement ont terminé l'étude conformément au protocole et le statut vital des patients était respectivement à la fin de l'étude de 99,0% pour le groupe lixisénatide et 98,6% pour le groupe placebo. La durée médiane de traitement était de 22,4 mois dans le groupe lixisénatide et 23,3 mois dans le groupe placebo, et la durée médiane de suivi était respectivement de 25,8 et 25,7 mois. L'HbA1c moyenne (±DS) dans les groupes lixisénatide et placebo était respectivement de 7,72 (±1,32)% et 7,64 (±1,28)% à l'inclusion et 7,46 (±1,51)% et 7,61 (±1,48)% au 24<sup>ème</sup> mois.

Les résultats d'efficacité du critère principal composite et des critères secondaires composites, ainsi que les résultats de tous les composants individuels des critères composites sont présentés en Figure 1.

Figure 1 : Forest plot : analyses de chaque évènement cardiovasculaire pris individuellement – population en ITT



CV : cardiovasculaire ; IM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque ; Revasc : procédure de revascularisation coronarienne ; HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance.

### Sujets âgés

#### Sujets âgés ( $\geq 70$ ans)

L'efficacité et la tolérance de Lyxumia ont été évaluées chez des patients diabétiques de type 2 âgés de 70 ans ou plus dans une étude clinique réalisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, pendant 24 semaines. Les patients fragiles suivants ont été exclus : les patients à risque de malnutrition, les patients ayant présenté des évènements cardiovasculaires récents et les patients présentant une déficience cognitive modérée à grave. Au total, 350 patients ont été randomisés (1:1), 37% étaient âgés de 75 ans ou plus ( $n=131$ ) et 31% présentaient une insuffisance rénale modérée ( $n=107$ ). Les patients ont reçu en traitement de fond des doses stables d'un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO) et /ou de l'insuline basale. Les sulfonylurées et les glinides n'étaient pas utilisés en association à l'insuline basale en traitement de fond.

Le lixisénatide a amélioré l'HbA1c de manière significative par rapport à une HbA1c moyenne à l'inclusion de 8,0% (variation de -0,64% versus placebo ; IC 95% : -0,810% à -0,464% ;  $p<0,0001$ ).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lyxumia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration sous-cutanée chez des patients présentant un diabète de type 2, la vitesse d'absorption du lixisénatide est rapide et n'est pas influencée par la dose administrée. Indépendamment de la dose et du mode d'administration (dose unique ou doses multiples) du lixisénatide, son  $t_{max}$  médian est de 1 à 3,5 heures chez les patients présentant un diabète de type 2. Aucune différence cliniquement pertinente de la vitesse d'absorption n'a été constatée entre l'administration sous-cutanée de lixisénatide dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

### Distribution

La liaison du lixisénatide aux protéines humaines est modérée (55 %).

Après administration sous-cutanée, le volume de distribution apparent du lixisénatide ( $V_z/F$ ) est d'environ 100 l.

### Biotransformation et élimination

En tant que peptide, le lixisénatide est éliminé par filtration glomérulaire puis par réabsorption tubulaire et dégradation métabolique ultérieure, avec pour résultat des peptides de plus petite taille et des acides aminés qui sont réintroduits dans le métabolisme des protéines.

Après administration de doses multiples à des patients présentant un diabète de type 2, la demi-vie terminale moyenne a été d'environ 3 heures et la clairance apparente moyenne ( $CL/F$ ) a été d'environ 35 l/h.

### Populations particulières

#### *Patients présentant une insuffisance rénale*

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft-Gault de 60-90 ml/min), modérée (clairance de la créatinine de 30-60 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine de 15-30 ml/min), l'ASC a été augmentée respectivement de 46 %, 51% et 87%.

#### *Patients présentant une insuffisance hépatique*

Comme le lixisénatide est éliminé principalement par le rein, aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance hépatique aiguë ou chronique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique du lixisénatide.

#### *Sexe*

Le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lixisénatide.

#### *Race*

L'origine ethnique n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du lixisénatide d'après les résultats d'études pharmacocinétiques incluant des sujets blancs, japonais et chinois.

#### *Patients âgés*

L'âge n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du lixisénatide.

Dans une étude pharmacocinétique incluant des sujets âgés non diabétiques, l'administration de 20 µg de lixisénatide a entraîné une augmentation moyenne de 29 % de l'ASC du lixisénatide dans la population de sujets âgés (11 sujets âgés de 65 à 74 ans et 7 sujets âgés de 75 ans et plus) comparativement à 18 sujets de 18 à 45 ans. Cette augmentation est probablement liée à une fonction rénale diminuée dans le groupe le plus âgé.

#### *Poids*

Le poids n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'ASC du lixisénatide.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans des études de carcinogénicité par voie sous-cutanée sur deux ans, des tumeurs de la thyroïde à cellules C non létales ont été observées chez les rats et les souris et sont considérées comme étant provoquées par un mécanisme non génotoxique médié par les récepteurs du GLP-1 auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. Des hyperplasies et des adénomes des cellules C ont été observés à toutes les posologies chez le rat et la dose sans effet indésirable observé (*no observed adverse effect level*, NOAEL) n'a pas pu être définie. Chez la souris, ces effets sont survenus pour une exposition 9,3 fois supérieure à celle de l'homme à dose thérapeutique. Aucune tumeur à cellules C n'a été observée chez la souris. Chez le rat, les tumeurs à cellules C ont été observées pour une exposition d'environ 900 fois celle de l'homme à dose thérapeutique. Dans une étude de cancérogénicité par voie sous-cutanée de deux ans chez la souris, 3 cas d'adénocarcinome de l'endomètre ont été observés dans le groupe de la dose intermédiaire, l'augmentation étant statistiquement significative, correspondant à un ratio d'exposition de 97. Aucun effet associé au traitement n'a été mis en évidence.

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fertilité des rats mâles et femelles. Des lésions testiculaires et épидидymaires réversibles ont été observées chez le chien avec un traitement par le lixisénatide. Aucun effet associé au traitement sur la spermatogenèse n'a été observé chez les hommes sains. Au cours des études sur le développement embryofœtal, des malformations, des retards de croissance, des retards d'ossification et des effets sur le squelette ont été observés chez le rat à toutes les posologies (pour une exposition 5 fois supérieure à celle de l'homme) et chez le lapin à des doses élevées (pour une exposition 32 fois supérieure à celle de l'homme) de lixisénatide. Dans les deux espèces, une légère toxicité maternelle s'est manifestée via une consommation alimentaire faible et une réduction du poids corporel. La croissance néo-natale a été réduite chez les rats mâles exposés à des doses élevées de lixisénatide en fin de gestation et pendant la lactation, et une légère augmentation de la mortalité des petits a été observée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Glycérol à 85 %  
Acétate de sodium trihydraté  
Méthionine  
Métacrésol  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Solution d'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.  
*Après première utilisation* : 14 jours.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.  
À conserver à distance du compartiment de congélation.

*Après première utilisation :*

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

Ne pas conserver avec l'aiguille fixée sur le stylo. Remettre le capuchon sur le stylo après utilisation afin de le protéger de la lumière.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Cartouche en verre de type I avec un piston en caoutchouc (bromobutyle), une membrane fixée par un anneau en aluminium serti avec joints laminés (caoutchouc de bromobutyle à l'intérieur et polyisoprène à l'extérieur). Chaque cartouche est assemblée dans un stylo injecteur jetable.

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable

Chaque stylo pré-rempli vert contient 3 ml de solution et délivre 14 doses de 10 µg.

Boîte contenant 1 stylo pré-rempli vert.

Lyxumia 20 microgrammes solution injectable

Chaque stylo pré-rempli bordeaux contient 3 ml de solution et délivre 14 doses de 20 µg.

Boîte contenant 1, 2 et 6 stylos pré-remplis bordeaux.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Lyxumia ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Lyxumia peut être utilisé avec des aiguilles pour stylo jetable de 29 à 32 Gauge. Les aiguilles ne sont pas incluses.

Il convient d'indiquer au patient qu'il doit jeter l'aiguille après utilisation conformément aux exigences locales et conserver le stylo sans aiguille fixée, pour éviter toute contamination et un éventuel blocage de l'aiguille. Le stylo doit être utilisé sur un seul patient.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F – 75008 Paris

France

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable

EU/1/12/811/001 (1 stylo pré-rempli)

Lyxumia 20 microgrammes solution injectable

EU/1/12/811/002 (1 stylo pré-rempli)

EU/1/12/811/003 (2 stylos pré-remplis)

EU/1/12/811/004 (6 stylos pré-remplis)

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 01 Février 2013

Date de dernier renouvellement :

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.